

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

КРАШЕНИЙ ІГОР ЕДУАРДОВИЧ

УДК 621.37

**МЕТОД АНАЛІЗУ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ МОЗКУ НА
ОСНОВІ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Спеціальність 05.11.17 - Біологічні та медичні прилади і системи

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, м. Київ

Науковий керівник: кандидат технічних наук, доцент
Попов Антон Олександрович,
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут» (м. Київ),
доцент кафедри фізичної та біомедичної електроніки
КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Сторчун Євген Володимирович
Національний університет «Львівська політехніка»
(м. Львів),
професор кафедри електронних засобів
інформаційно-комп'ютерних технологій.

кандидат технічних наук, доцент
Нікітчук Тетяна Миколаївна
Житомирський державний технологічний університет
(м. Житомир),
доцент кафедри радіотехніки, радіоелектронних
апаратів та телекомунікацій.

Захист відбудеться « __ » _____ 2017 р. о __ годині __ хв. на засіданні спеціалізованої вченої ради _____ в Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» за адресою: 03056, Київ-56, просп. Перемоги, 37, корп. 12, ауд. 412.

З дисертацією можна ознайомитись у Науково-технічній бібліотеці ім. Г.І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» за адресою: 03056, Київ-56, просп. Перемоги, 37.

Автореферат розісланий « __ » _____ 2017р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради _____ В.Б. Швайченко

Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. Хвороба Альцгеймера (ХА) являє собою прогресуюче неврологічне захворювання головного мозку, що веде до необоротної загибелі нейронів і втрати інтелектуальних здібностей, в тому числі пам'яті, мислення, судження, розуміння та можливості вирішувати проблеми.

На початку свого розвитку ХА завдає шкоду пам'яті, а також можливості вивчати та відтворювати нову інформацію; можливі також і мовленнєві проблеми, тобто неможливість обрати вірні слова для висловлення думки. Проблеми пам'яті, що починають проявлятися на ранній стадії, згодом можуть ускладнитись неможливістю розпізнавати предмети та обличчя, текст, тощо.

ХА є найпоширенішою формою слабоумства серед літніх людей. Це смертельна хвороба, що не має відомих шляхів для лікування. Все більше поширення ХА зумовлене підвищенням середньої тривалості життя і як наслідок збільшенням групи ризику схильних захворіти ХА, своєчасне раннє діагностування якої дає набагато більші шанси на легший перебіг і пригнічення симптомів.

Існують ліки, які можуть допомогти сповільнити розвиток захворювання, але лікування ХА безпосередньо залежить від стадії, кожна з яких має різну симптоматику та різну виразність симптомів. Виділяють три основні стадії ХА:

- доклінічні (без ознак або симптомів);
- помірні когнітивні розлади;
- слабоумство.

На сьогоднішній день не існує єдиного підходу до діагностування ХА, і зараз використовують такі методи як нейропсихологічні тести, біопсію, електроенцефалографію або томографію. Розвиток ХА починаючи з ранньої стадії супроводжується прогресуючою атрофією в локальних областях мозку, зокрема в області гіпокампу, при цьому погіршується обмін речовин та кровоток. Методи томографії вважаються найбільш ефективними для діагностування ХА завдяки можливості оцінити розміри і форму ділянок мозку і тканин з допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) і функціонування мозку за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) чи позитронно-емісійної томографії (ПЕТ).

Аналіз ОФЕКТ/ПЕТ зображень дозволяє виявити зміни в регіональному метаболізмі мозку на ранній стадії ХА, в той час як МРТ надає широкий спектр біомаркерів, які корелюють з прогресуванням ХА. Візуальний аналіз ОФЕКТ/ПЕТ та/або МРТ зображень мозку є складною задачею, і потребує висококваліфікованих і досвідчених лікарів для успішного виявлення

наявності ХА, та займає багато часу. На ранній стадії ХА її ознаки слабо виражені та мають локальний характер, тому їх визначити достатньо складно. Тому існує необхідність у розробці автоматизованих методів та систем для діагностування ХА, зокрема на ранній стадії.

Проблемою розробки та підвищення *ефективності* методів діагностування ХА, яку можливо охарактеризувати такими параметрами як точність, чутливість, специфічність та ін., займалися провідні науковці (Сулейманов Ю., Радченко С., Домашенко Д., Ramirez J., Gorriz J. M., Sals-Gonzalez D. та інші), але жоден з існуючих методів діагностування ХА не дає можливість ефективно визначити стадію під час діагностування, вони просто дають інформацію про наявність захворювання на пізніх стадіях. В той час як точний діагноз ХА на ранній стадії (помірні когнітивні розлади) дасть можливість приділити відповідну увагу і полегшити подальший перебіг захворювання.

Отже, розроблення нових та удосконалення існуючих методів та систем для діагностування ХА на основі аналізу томографічних зображень мозку людини є *актуальною* складною та важливою науково-прикладною задачею, вирішення якої дозволить більш ефективно та своєчасно діагностувати ХА, зокрема на ранній стадії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційного дослідження безпосередньо пов'язана з планом науково-дослідницької роботи кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Дисертаційне дослідження проводилось в рамках виконання НДР №0114U002051 «Методи уні- та мультиваріативного аналізу біомедичних сигналів».

Дисертаційна робота виконана в рамках спільного дослідження з Університетом Гранади (Іспанія) відповідно до договору про подвійну аспірантуру.

Мета і задачі дослідження. *Мета роботи* – підвищення ефективності систем діагностування хвороби Альцгеймера, зокрема на ранній стадії, шляхом розвитку та удосконалення методів та засобів аналізу та обробки томографічних зображень мозку.

Об'єктом дослідження томографічні зображення мозку людини.

Предметом дослідження є методи та засоби обробки та аналізу томографічних зображень мозку людини в системах діагностування ХА.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі *задачі*:

- проаналізувати існуючі методи та засоби діагностування ХА, визначити їх переваги і недоліки;

- дослідити та удосконалити методи нечіткої класифікації томографічних зображень мозку людини з метою використання в системі діагностування ХА;
- розробити алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування ХА;
- дослідити та удосконалити методи вибору ознак в системах діагностування ХА на основі нечіткої логіки;
- розробити метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки та систему автоматизованого діагностування ХА зокрема на ранній стадії,;
- експериментально дослідити розроблену систему та алгоритми з використанням реальних томографічних зображень мозку людини на різних стадіях ХА для визначення їх ефективності.

Методи дослідження. Методологічною основою дослідження є системне опрацювання та аналіз теоретичного матеріалу, присвяченого фізіологічним чинникам ХА, а також дослідженню технічних методів та засобів її діагностування, оцінці їх ефективності та пошуку шляхів її підвищення. В процесі даного дослідження були використані методи теорії сигналів та обробки зображень для вирішення задач аналізу томографічних зображень мозку людини, статистичного аналізу для вирішення задач вибору ознак, а також методи машинного навчання, зокрема синтезу та моделювання систем нечіткого логічного висновку для вирішення задач побудови методу та системи аналізу томографічних зображень мозку для діагностування хвороби Альцгеймер.

Наукова новизна одержаних результатів:

- вперше створено метод аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки, який дозволяє підвищити ефективність автоматизованого діагностування ХА та її ранньої стадії – помірних когнітивних розладів (точність підвищена на 4.5%);
- удосконалено метод нечіткої класифікації, що застосовується при автоматизованому діагностуванні ХА, шляхом визначення порогу прийняття рішення на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, який дозволяє визначити ступінь вираженості ознак ХА пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри у аналізі томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки;
- набув подальшого розвитку метод вибору ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак на основі анатомічних атласів та статистичних

критеріїв, що дозволяє уникнути надмірного автоматизованого діагностування ХА.

Практичне значення одержаних результатів:

- розроблено структуру та реалізовано систему аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки з метою автоматизованого діагностування ХА та помірних когнітивних розладів. Ефективність розробленої системи при використанні мультимодальних томографічних зображень характеризується такими параметрами:
 - діагностування ХА: точність 96.7%, позитивна прогностична цінність 95.7%, чутливість 94.6%, специфічність 94.4%;
 - діагностування ранньої стадії ХА (помірних когнітивних розладів): точність 86.2%, позитивна прогностична цінність 88.1%, чутливість 72.9%, специфічність 88.9%;
- розроблено алгоритм визначення ознак томографічних зображень методом головних компонент в системах автоматизованого діагностування ХА на основі нечіткої логіки, особливістю якого є зменшення розмірності простору ознак, що дозволило підвищити точність системи автоматизованого діагностування ХА при діагностуванні ранньої стадії ХА (помірних когнітивних розладів) на 4.5%;
- розроблено алгоритм вибору оптимального діагностичного порогу на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, що дозволяє оцінити ефективність роботи системи аналізу томографічних зображень мозку для автоматизованого діагностування ХА засобами нечіткої логіки;
- удосконалено методики визначення ознак томографічних зображень мозку шляхом застосування методу головних компонент, що дозволяє отримати нові ознаки для автоматизованого діагностування ХА засобами нечіткої логіки;
- розроблено алгоритм сортування та вибору ознак томографічних зображень мозку, що дозволяє визначити області мозку, які найбільше зазнають впливу ХА, та виконати автоматизоване діагностування ХА засобами нечіткої логіки, зокрема на ранній стадії, уникаючи надмірного діагностування;
- розроблено алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування ХА, що дозволяє обирати систему з максимальною ефективністю на основі кривої помилок.

Особистий внесок здобувача. У дисертаційній роботі узагальнено результати теоретичних та експериментальних досліджень, виконаних особисто здобувачем. Роботи [1,6-8] написані автором дисертації особисто. У

роботах, опублікованих з співавторами, дисертанту належать: [2] – розробка алгоритму вибору та сортування ознак томографічних зображень мозку для діагностування ХА; [3-5, 9-15] – розробка методу аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки, алгоритмів роботи та створення експериментального зразку системи автоматизованого діагностування ХА на основі томографічних зображень різної модальності, а також дослідження алгоритму та валідація результатів; [16] – розробка методу знаходження дискримінантних областей головного мозку для діагностування ХА.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, викладених у дисертації, були оприлюднені на: Міжнародному конгресі “Cardiostim” (2013 р., м. Санкт-Петербург, Російська Федерація); Науково-технічному семінарі «Brain image analysis for Alzheimer’s disease diagnosis», (2014 р., м. Гранада, Іспанія); Міжнародних науково-технічній конференції “Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів” (2014 р., 2015., м. Кременчук); Міжнародних наукових конференціях “Electronics and Nanotechnology ELNANO” (2015 р., 2016 р., м. Київ); Міжнародній науково-технічній конференції “IEEE Signal Processing Symposium - SPSympo” (2015 р., м. Дебе, Республіка Польща); Міжнародному радіоелектронному форумі “Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития” (2015 р., м. Харків); Всеукраїнській науково-технічній конференції “Актуальні Проблеми Автоматики та Приладобудування” (2015 р., м. Харків); Міжнародній науково-технічна конференція молодих вчених «Електроніка» (2016 р., м. Київ).

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, 1 з них у виданнях іноземних держав, що індексується Neuroscience Citation Index, MEDLINE/PubMed/Index Medicus, Scopus, EBSCO та ін.; 4 у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз Index Copernicus та РІНЦ, 1 патент на корисну модель, 10 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел зі 115 найменувань. Робота містить 40 ілюстрацій та 5 таблиць. Обсяг роботи складає 156 сторінок тексту.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* наведено загальну характеристику роботи, обґрунтована актуальність теми, сформовані мета і задачі дисертаційної роботи, визначені наукова новизна і практичне значення роботи.

У *першому розділі* проведено аналіз наукових джерел щодо ХА та методів її діагностування. Показано, що своєчасне діагностування ХА є важливим для подальшої успішної терапії, і використання методів, заснованих на аналізі томографічних зображень мозку, є найбільш перспективним та потребує розвитку для діагностування ХА на ранній стадії.

Запропоновано використання засобів нечіткої логіки для діагностування ХА, що дозволяє розглядати дану хворобу як довготривалий процес з нечіткими та розмитими границями між стадіями та відповідно ознаками, які повільно змінюються.

Показано, що на сьогоднішній день методи діагностування ХА за томографічними зображеннями є недостатньо розвиненими та мають ряд недоліків, серед яких є невисока ефективність діагностування на пізній стадії, а також ранній стадії, що майже не розвинена.

Запропоновано використання апарату нечіткої логіки для діагностики хвороби Альцгеймера, що дозволяє розглядати хворобу Альцгеймера як довготривалий процес з нечіткими та розмитими границями між стадіями та відповідно ознаками, які повільно змінюються.

У *другому розділі* розроблено метод аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування ХА. Даний метод складається з кількох послідовних процедур:

1. *Розрахунок ознак* на основі томографічних зображень мозку.
2. *Синтез правил*. Синтез правил нечіткого логічного висновку необхідно провести лише раз, але в роботі з метою валідації експерименту пропонується проводити синтез правил у відповідності до алгоритму leave-one-out.
3. *Фазифікація вхідних ознак*.
4. *Нечіткий логічний висновок* на основі встановлених правил.
5. *Дефазикація* з метою отримання результату аналізу.

Алгоритм аналізу томографічних зображень мозку людини наведено на рис. 1.

Удосконалено метод класифікації, що застосовується при діагностиці ХА шляхом визначення порогу автоматизованого діагностування ХА. За допомогою використання кривої помилок проводиться розрахунок залежності гармонічного середнього чутливості та специфічності від порогу:

$$F1(T) = \frac{2TP(T)}{2TP(T) + FP(T) + FN(T)}, \quad (1)$$

де T – величина порогу;

TP – кількість хворих пацієнтів, що були діагностовані як хворі;

FP – кількість здорових пацієнтів, що були діагностовані як хворі.
 FN – кількість хворих пацієнтів, що були діагностовані як здорові.

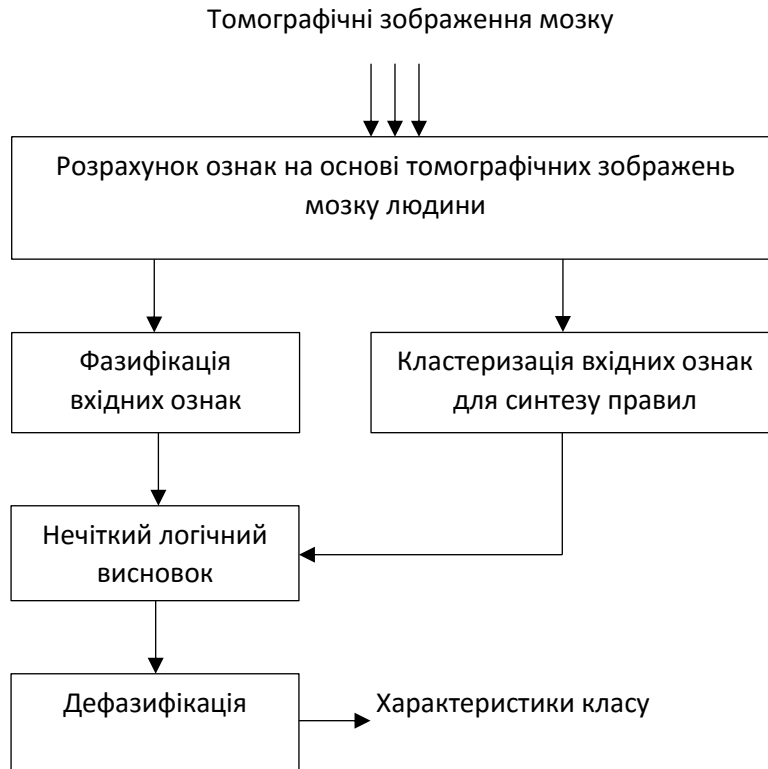


Рис. 1. Алгоритм аналізу томографічних зображень мозку людини для автоматизованої діагностування ХА

Маючи функцію (1) визначити значення діагностичного порогу T що відповідає максимуму $F1$. Такий метод дозволяє визначити ступінь вираженості ознак ХА пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри для методу аналізу томографічних зображень мозку засобами нечіткої логіки для задач автоматизованого діагностування ХА.

У *третьому розділі* удосконалено методи отримання ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностування ХА на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, який дозволяє знизити можливість надмірного діагностування ХА.

Удосконалено метод сортування найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку для діагностування ХА у системах нечіткого логічного висновку. На основі анатомічного атласу визначається

просторове розташування областей мозку, а на основі статистичних критеріїв Колмогорова-Смирнова, Стюдента та Манна-Уїтні визначається пріоритет даної області за алгоритмом, наведеним на рис. 2. Такий підхід дозволяє сортувати області інтересу у відповідності до різниці між ними для томографічного зображення здорового і хворого мозку та визначати найбільш дискримінантні області для врахування лише найбільш значущих змін на томографічних зображеннях мозку.

Роботу розробленого алгоритму сортування можна поділити на кілька етапів:

1. Розрахунок усередненого томографічного зображення для двох груп: контроль та хворі.
2. Розрахунок усередненого томографічного зображення еталонного загального пацієнта, в склад якого входять здорові та хворі.
3. Сегментація окремих просторових регіонів мозку та перевірка закону розподілу інтенсивностей вокселів в межах кожного окремого регіону за допомогою критерія Колмогорова-Смирнова.
4. В залежності від результату порівняння за критерієм Колмогорова-Смирнова, за допомогою критерія Манна-Уїтні або критерію Стюдента виконується розрахунок p -значення на основі усередненого томографічного зображення хворого та здорового пацієнтів.
5. Сортування на основі обчисленого p -значення та визначення найбільш відмінних регіонів.

В подальшому використовуються ознаки для вокселів зображень регіонів мозку в тій послідовності, яка була встановлена за запропонованим алгоритмом.

На основі методу головних компонент та реорганізації вокселів томографічних зображень удосконалено метод зменшення розмірності вхідних ознак томографічних зображень при аналізі томографічних зображень мозку засобами нечіткої логіки в системах автоматизованого діагностування ХА.

Для цього пропонується провести розрахунок впорядкованого базису власних векторів шляхом розв'язання рівняння (2) та сортування власних векторів у відповідності до значень модулів відповідних їм власних чисел. а сортування власних векторів у відповідності до значень модулів відповідних їм власних чисел.

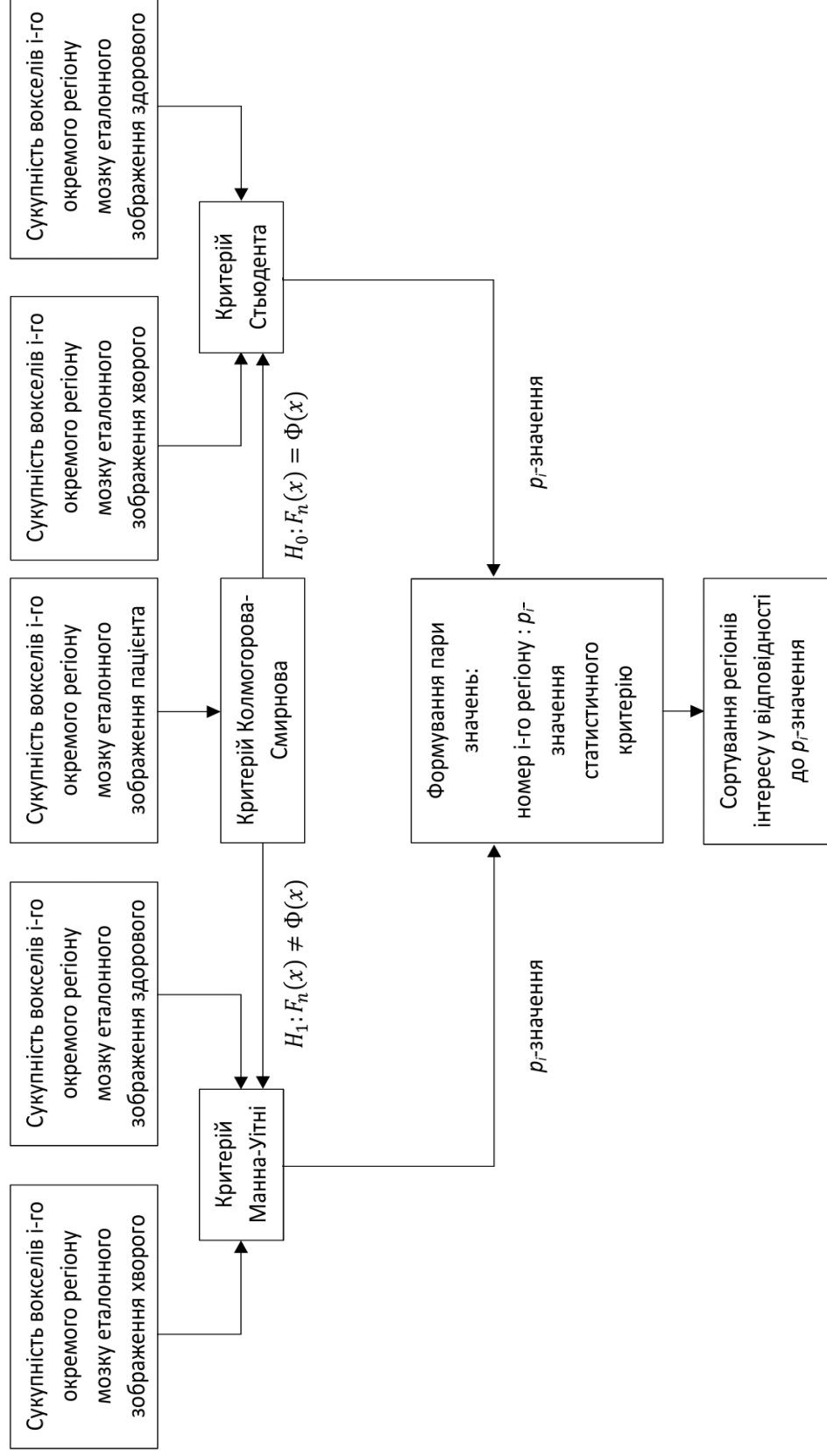


Рис. 2. Блок-схема алгоритму сортування ознак для автоматизованої діагностики ХА на основі статистичних критеріїв. p_i -значення – ймовірність похибки першого роду.

$$\det \left(\text{cov} \left(\frac{X_{r,\bullet,s} - \mu_c}{\sigma_c} \right) - \lambda E \right) \cdot \vec{V} = 0 \quad (2)$$

де $r = 1 \dots R$, $c = 1 \dots C$, $s = 1 \dots S$ є індексами рядка, стовпця та зрізу відповідно;

λ – власні числа;

\vec{V} – власні вектори;

E – одинична матриця;

μ_c – середнє значення у стовпці $X_{r,\bullet,s}$;

σ_c – середньо-квадратичне відхилення значень інтенсивності у стовпці $X_{r,\bullet,s}$;

$X_{r,\bullet,s}$ – матриця складена з відповідних рядків $x_{r,\bullet,s}$ томографічних зображень мозку всіх пацієнтів.

Відсортовані власні вектори $\vec{V}_c^{ST} \underset{c=1}{C}$ являють собою базис Карунена-Лоева або базис головних компонент для кожного рядка $x_{r,\bullet,s}$ томографічного зображення мозку. Після сортування пропонується розклад томографічного зображення у базисі власних векторів (3) та відновлення за неповним набором коефіцієнтів. за неповним набором коефіцієнтів.

$$K[c] = \left\langle \vec{V}_c^{ST}, x_{r,\bullet,s} \right\rangle = \sum_{n=1}^C \vec{V}_c^{ST}[n] \cdot x[n] \quad (3)$$

де $\vec{V}_c^{ST}[n]$ – n -те значення власного вектору \vec{V}_c^{ST} з базису $\vec{V}_c^{ST} \underset{c=1}{C}$;

$x[n]$ – n -ий елемент зі рядка $x_{r,\bullet,s}$.

У **четвертому розділі** розроблено загальну структуру системи автоматизованого діагностування ХА на основі нечіткої логіки (рис. 3). Складовими компонентами даної системи є блок попередньої обробки томографічних зображень мозку, блок розрахунку ознак та блок нечіткого висновку. Для належної роботи системи, а саме формування правил, необхідна також база даних томографічних зображень мозку людини, промаркована у відповідності з діагнозом. Томографічні зображення мозку, що були використані в даній роботі, були отримані з бази даних Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).

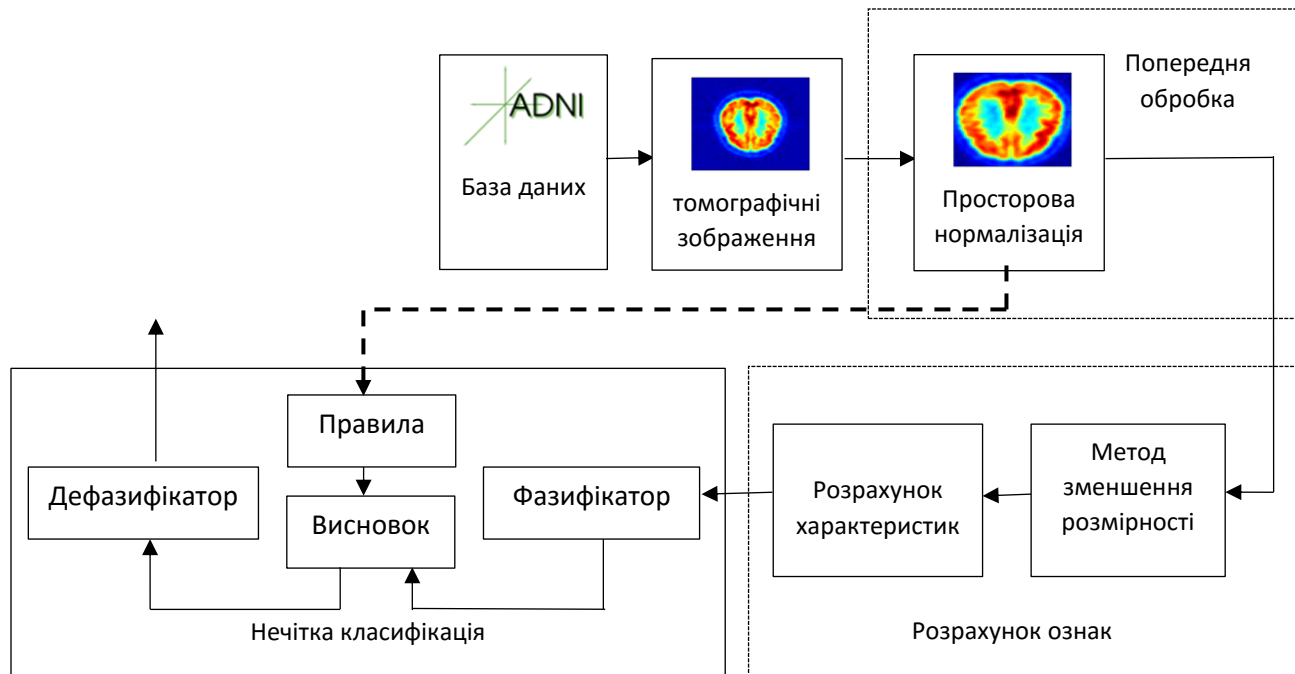


Рис. 3. Загальна структура системи автоматизованої діагностування ХА на основі нечіткої логіки

Дана база зображень містить 1.5T/3.0T МРТ та 18F-FDG ПЕТ зображення, що були зареєстровані у 249 суб'єктів, серед яких 68 становлять контрольну групу (NC), 70 становлять групу хворих (AD) та 111 становлять групу людей з когнітивними розладами (MCI).

Запропоновано використання системи нечіткого висновку Сугено для діагностування ХА, що працює наступним чином:

ЯКЩО $x \in \mu_{A_1}$ ТА $y \in \mu_{B_1}$ ТО $z_1 = \alpha_1 x + \beta_1 y$,

ЯКЩО $x \in \mu_{A_2}$ ТА $y \in \mu_{B_2}$ ТО $z_2 = \alpha_2 x + \beta_2 y$.

Нечіткий висновок реалізується наступним чином:

1. Фазифікація: знаходяться ступені істинності для передумов кожного з правил: $\mu_{A_1}(x_0), \mu_{A_2}(x_0), \mu_{B_1}(y_0), \mu_{B_2}(y_0)$.

2. Висновок: знаходяться рівні відтину для передумов кожного з правил:

$$\alpha_1 = \mu_{A_1}(x_0) \cap \mu_{B_1}(y_0),$$

$$\alpha_2 = \mu_{A_2}(x_0) \cap \mu_{B_2}(y_0).$$

Також обчислюються індивідуальні виходи правил:

$$z_1^* = \alpha_1 x + \beta_1 y,$$

$$z_2^* = \alpha_2 x + \beta_2 y,$$

3. Визначення чіткого значення змінної висновку:

$$z_0 = \frac{\alpha_1 z_1^* + \alpha_2 z_2^*}{\alpha_1 + \alpha_2}$$

де x, y – вхідні змінні;

x_0, y_0 – чіткі значення x, y ;

z – вихідна змінна;

$\mu_{A_1}, \mu_{A_2}, \mu_{B_1}, \mu_{B_2}, \mu_{C_1}, \mu_{C_2}$ – функції приналежності x, y .

За запропонованим в роботі алгоритмом синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування ХА за томографічними зображеннями мозку визначено, що алгоритм Subtractive Clustering має бути використано у подальших дослідженнях (точність = 92.4%, проти 86.3% та 85.7% у *C-means* та *Fuzzy Grid Partition* відповідно).

Використання підходу нечіткої логіки у даній роботі дозволяє розглядати задачу автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера на основі томографічних зображень мозку, як задачу нечіткої класифікації.

В ході експериментального дослідження розроблених систем автоматизованого діагностування ХА та помірних когнітивних розладів з використанням методу сортування ознак (рис. 2) його апробовано на МРТ- та ПЕТ-зображеннях пацієнтів зі ХА, помірними когнітивними розладами та пацієнтів з контрольної групи. В роботі були досліджені системи на основі уні- та мультимодальних ознак, з використанням перетворення Карунена-Лоева та без, а також з використанням структурних ознак розрахованих на основі МРТ-зображень. В результаті експерименту було визначено, що найкращий результат досягається при використанні мультимодальних ознак з використанням перетворення Карунена-Лоева, а саме ознак, отриманих на основі ПЕТ- та МРТ-зображень. Ефективність розробленої системи автоматизованого діагностування на основі мультимодальних томографічних зображень характеризується такими параметрами:

- діагностування ХА: точність 96.7%, позитивна прогностична цінність 95.7%, чутливість 94.6%, специфічність 94.4%;
- діагностування ранньої стадії ХА (помірних когнітивних розладів): точність 86.2%, позитивна прогностична цінність 88.1%, чутливість 72.9%, специфічність 88.9%.

ВИСНОВКИ ПО РОБОТІ

В роботі вирішено важливе науково-прикладне завдання – підвищення ефективності систем діагностування ХА, зокрема на ранній стадії, шляхом розробки нових та удосконалення існуючих методів аналізу та обробки томографічних зображень мозку. Запропоновано метод та систему, що дозволяють виконувати аналіз томографічних зображень для автоматизованого діагностування ХА засобами нечіткої логіки не лише на пізніх стадіях, а й на ранніх, а саме провести діагностування помірних когнітивних розладів. В роботі досягнуто таких наукових та практичних результатів:

1. Проаналізовано існуючі методи та засоби діагностування ХА з використанням сигналів електроенцефалограм, зображень МРТ, ПЕТ та ОФЕКТ, когнітивних тестів, та визначено, що їх основними недоліками є неможливість ефективно визначати ХА на ранніх стадіях.
2. Вперше запропоновано та досліджено метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування ХА, що дозволяє з точністю 96.7% підтвердити рішення лікаря.
3. Розроблений метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки було реалізовано у системі та експериментально досліджено. Система дозволяє отримати діагностичні параметри для ХА та її ранньої стадії – помірних когнітивних розладів. Ефективність розробленої автоматизованої системи діагностування на основі мультимодальних томографічних зображень:
 - ХА: точність 96.7%, позитивна прогностична цінність 95.7%, чутливість 94.6%, специфічність 94.4%;
 - ранні стадії ХА (помірні когнітивні розлади): точність 86.2%, позитивна прогностична цінність 88.1%, чутливість 72.9%, специфічність 88.9%.
4. Удосконалено метод нечіткої класифікації для застосування в системі автоматизованого діагностування ХА шляхом визначення порогу прийняття рішення за допомогою використання кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, який дозволяє визначити ступінь вираженості ознак ХА пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри у системі автоматизованого діагностування ХА, що заснована на використанні нечіткого логічного висновку.
5. На основі удосконаленого методу було розроблено алгоритм вибору оптимального діагностичного порогу на основі кривої помилок та

критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, що дозволяє оцінити ефективність роботи системи аналізу томографічних зображень мозку для автоматизованого діагностування ХА засобами нечіткої логіки.

6. Набув подальшого розвитку метод вибору ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностування ХА на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, який дозволяє уникнути надмірного автоматизованого діагностування.
7. Розроблено алгоритм сортування та вибору ознак томографічних зображень мозку, що дозволяє визначити області мозку, які найбільше зазнають впливу ХА, та виконати автоматизоване діагностування ХА засобами нечіткої логіки, зокрема на ранній стадії, уникаючи надмірного діагностування.
8. Розроблено алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для діагностування ХА, що дозволяє обирати систему з максимальною ефективністю на основі кривої помилок.

Одержані в дисертації нові результати знайшли застосування в навчальному процесі кафедри ФБМЕ факультету електроніки КПІ ім. Ігоря Сікорського, а також при підготовці атестаційних робіт бакалаврів, спеціалістів та магістрів, використано у НДР КПІ ім. Ігоря Сікорського. Результати дисертаційної роботи були впроваджені та пройшли апробацію у Українському інституті стратегічних досліджень МОЗ України, та в ТМО «Психіатрія». Впровадження та використання результатів роботи підтверджується відповідними актами.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Крашений, І. Е. Інженерні методи діагностики хвороби Альцгеймера / І. Е. Крашений // Электроника и связь, 1(78), 2014. – С. 15-25. (включено до баз Index Copernicus)
2. Використання перетворення Карунена-Лоева для аналізу МРТ-зображень людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 5(82), 2015. – С. 57-62. (включено до баз Index Copernicus)
3. Використання методів кластеризації в системах нечіткого виводу для діагностики хвороби Альцгеймера на основі ПЕТ-зображень/ І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 2(91), 2016. – С. 56-62. (включено до баз Index Copernicus)

4. Метод діагностики хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Електроніка і зв'язь, 3(92), 2016. – С. 70-81. (включено до баз Index Copernicus)
5. Fuzzy computer-aided Alzheimer's disease diagnosis based on MRI data / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz. // Current Alzheimer Research, 13(5), 2016. – С. 545-556. (іноземне видання)
6. Пат. 108030 України на корисну модель, МПК А61В 6/02 (2006.01). Спосіб аналізу томографічних зображень мозку / І.Е. Крашений; № u201600675; Заявл. 28.01.16. Опубл. 24.06.16, Бюл. № 12.
7. Крашений, И. Э. Мультиуровневая система классификации томографических изображений для диагностики болезни Альцгеймера / И. Э. Крашений // «Кардиостим-2014», 27 февраля - 1 марта : Сборник тезисов - Санкт-Петербург 2014. С. 72.
8. Крашений, І.Е. Аналіз МРТ-зображень людини за допомогою перетворення Карунена-Лоева для діагностики хвороби Альцгеймера / І.Е. Крашений // П'ятий Міжнародний Радіоелектронний Форум «ПРИКЛАДНА РАДІОЕЛЕКТРОНІКА. СОСТАНІЕ І ПЕРСПЕКТИВИ РАЗВИТИЯ», 14-17 жовтня 2014. – С. 30-32.
9. Krashenyi, I. Study of Alzheimer's disease classification performance in fuzzy system / I. Krashenyi, A. Popov // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів, 7-9 листопада, 2014, Кременчук, Україна, Матеріали конференції. – С. 85-87.
10. Fuzzy classification of Alzheimer's Disease using statistical moments / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz // 2015 IEEE 35th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 21-24 April 2015, Kiev. – С. 409-412.
11. Application of fuzzy logic for Alzheimer's disease diagnosis / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz // Signal Processing Symposium (SPSymposium), 10-12 June 2015, Debe. – С. 1-4.
12. Крашений, І. Е. Діагностика хвороби Альцгеймера на основі класифікації ПЕТ-зображень мозку людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов // Всеукраїнська науково-технічна конференція «Актуальні проблеми автоматики та приладобудування», 10-11 грудня 2015, Харків. – С. 41-42.
13. Крашений І. Е. Автоматична діагностика хвороби Альцгеймера на основі даних локального розподілу сірої речовини / І. Е. Крашений, А. О. Попов // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів, 6-8 листопада 2015, Кременчук, Україна, Матеріали конференції. – С. 53-54.
14. Fuzzy Computer-aided Alzheimer's Disease Diagnosis of Alzheimer's Disease Using MRI and PET Statistical Features / I. Krashenyi, J. Ramirez, A.

Popov, J. M. Gorriz // 2016 IEEE 36th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 19-21 April 2016, Kiev. – С. 187-191.

15. Домашенко Д. В. Знаходження інформативних зон кори головного мозку людини для діагностики хвороби Альцгеймера / Д.В. Домашенко, І.Е. Крашений // IX Міжнародна Науково-Технічна Конференція Молодих Вчених «Електроніка-2016», 13-15 квітня 2016, Київ, Україна С. 115-119.

16. Крашений І. Е. Діагностика хвороби Альцгеймера за допомогою мультимодальних томографічних зображень мозку людини / І.Е. Крашений, Д.В. Домашенко // IX Міжнародна Науково-Технічна Конференція Молодих Вчених «Електроніка-2016», 13-15 квітня 2016, Київ, Україна С. 119-123.

АНОТАЦІЇ

Крашений І.Е. МЕТОД АНАЛІЗУ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ МОЗКУ НА ОСНОВІ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ ДЛЯ СИСТЕМИ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи. – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, 2017.

Розроблено метод аналізу томографічних зображень мозку засобами нечіткої логіки для діагностування хвороби Альцгеймера (ХА). Розроблено структуру і принципи роботи автоматизованої системи діагностування ХА на основі аналізу томографічних зображень мозку засобами нечіткої логіки. Проведено експериментальне дослідження реальних томографічних зображень мозку людини трьох груп: здорових, хворих ХА та з помірними когнітивними розладами (рання стадія ХА), в результаті чого підтверджено ефективність створених та вдосконалених методів та засобів діагностування ХА, запропоновано метод вибору та сортування ознак на основі статистичних критеріїв та методу головних компонент.

У роботі набули подальшого розвитку методи отримання ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностування ХА на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, що дозволяє знизити можливість надмірного діагностування та підвищити статистичні показники якості автоматизованого діагностування ХА.

Ключові слова: критерій Колмогорова-Смирнова, критерій Манна-Уїтні, хвороба Альцгеймера, критерій Стьюдента, метод головних компонент, МРТ, нечітка логіка, ПЕТ, системи нечіткого висновку, томографічні зображення, томографія.

Крашенный И.Е. МЕТОД АНАЛИЗА ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОМОЩИ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 - биологические и медицинские приборы и системы. - Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», Киев, 2017.

Разработан метод анализа томографических изображений мозга человека средствами нечеткой логики для задач диагностирования болезни Альцгеймера (БА). Разработана структура и принципы работы автоматизированной системы диагностики БА на основе анализа томографических изображений мозга средствами нечеткой логики.

В работе получили дальнейшее развитие методы получения признаков томографических изображений мозга человека путем определения наиболее дискриминантных областей интереса томографических изображений мозга и расчета признаков для диагностики БА на основе анатомических атласов и статистических критериев, позволяет снизить возможность чрезмерной диагностики и повысить статистические показатели качества автоматизированной диагностики БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, критерий Колмогорова-Смирнова, критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента, метод главных компонент, МРТ, нечеткая логика, ПЭТ, системы нечеткого вывода, томографические изображения, томография.

Krasheniy I. A FUZZY LOGIC BASED TOMOGRAPHY IMAGE ANALYSIS METHOD FOR AUTOMATED ALZHEIMER'S DISEASE DIAGNOSIS. - Manuscript.

PhD thesis on specialty for candidate's degree of technical science 05.11.17 – Biological and medical devices and systems. – National technical university of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, 2017

The new method of analysis of tomographic brain image by means of fuzzy logic in this work was developed and investigated. The method of selection and sorting characteristics based on statistical criteria and principal components analysis was developed. The internal structure and principles of operation of the automated system for diagnosis of Alzheimer's disease (AD) based on tomographic brain image analysis by means of fuzzy logic was presented. The experimental studies result of real tomographic images of the human brain in three groups: healthy patients, with AD and with mild cognitive impairment (early stage Alzheimer's) confirmed the efficiency of created and improved methods and means of diagnosis of AD.

The proposed approach of analysis based on fuzzy logic using MRI, PET brain images features as well as multimodal features based on MRI and PET brain image for AD computer-aided diagnosis was presented. The proposed approach uses clustering algorithm for rule synthesis. Mean values of voxel intensity in spatial regions of interest which were extracted from normalized MRI or/and PET scans of brain gray matter were used as features. In order to improve the classification performance and to diagnose AD, outputs bagging (averaging) was performed. Tomographic images of the brain that are used in this study were obtained from a database of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). This image contains 1.5T / 3.0T MRI and PET 18F-FDG images, which were recorded from 249 subjects, of which 68 are control group (NC), 70 represent a group of patients (AD) and 111 represent a group of people with cognitive disorders (MCI).

Area under receiver operating characteristic was used as a classification performance measure, being function of the number of brain anatomical and functional regions of interest from which the features were extracted. Leave-one-out cross-validation was used to estimate performance of computer-aided system for AD and mild-cognitive impairments, resulting in accuracy, sensitivity, specificity and positive predictive value characteristics of fuzzy classification between different groups. To estimate the threshold of diagnosis, harmonic mean of sensitivity and specificity as well as area under the ROC-curve were developed in this work.

To reduce possibility of over-diagnosis and to improve statistical indicators of the performance of automated diagnosis of AD in this work the methods of obtaining features of tomographic images of the human brain by determining the most discriminant regions of interest in tomographic images of the brain and calculating the characteristics based on anatomical atlases and statistical criteria were further developed. The priority area determination is based on the anatomical atlas by the spatial arrangement of regions of the brain, and based on Kolmogorov-Smirnov, Student's and Mann-Whitney statistical criteria. This approach allows to sort the region of interest in accordance with the difference between them for tomographic images of healthy and sick brain and determine the most discriminant region to account only the most significant changes in tomographic images of the brain.

On the basis of the principal component analysis and tomographic images voxel reorganization the feature extraction method was improved. For this purpose to calculate an ordered basis of eigenvectors by solving equations and eigenvectors sorting according to values of corresponding eigenvalues modules.

Keywords: Alzheimer's disease, fuzzy logic, fuzzy inference system, principal component analysis, Kolmogorov-Smirnov test, MRI, neuroimaging, PET, tomography, *t*-test, *U*-test,

Підписано до друку дд.мм.rrrr р. Формат 60х901/16

Ум. друк. арк. 0,8. Обл-вид. арк 0,8.

Наклад xxx прим. Замовлення №

Віддруковано на